Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Freiherr v. Redwitz.

Die Erblichkeit der multiplen cartilaginären Exostosen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

*

Vorgelegt am 19. Februar 1937

von

Josef Meyer

Arzt

aus Bonn.

Bonn 1937.

Anton Brand, Bonn.

Gedruckt

mit Genehmigung der medizinischen Fakultät

der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Naegeli.

Korreferent: Prof. Dr. Freiherr v. Redwitz.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Name „Exostosis cartilaginea“ stammt von dem englischen Chirurgen Astley Cooper für circumscripte Knochenneubildung auf knorpeliger Grundlage. Virchow unterschied innerhalb der „Tumores cartilaginei“ zwischen den Ecchondrosen und den Enchondromen; er definierte die Enchondrome als Geschwülste, die aus einer nicht knorpeligen Matrix entstehen, während die Ecchondrosen die homologe Bildung von Knorpelmassen aus bestehendem Knorpel bedeuten.

Die Exostosis cartilaginea ist eine dem Knochen aufsitzende Geschwulst, die im Innern aus spongiösem Knochen, in ihrer äußeren Schicht aus Compacta besteht, ihre Oberfläche ist mit einer hyalin-knorpeligen Schicht überdeckt. Das Wachstum erfolgt durch Knorpelwucherung und enchondrale Ossifikation, sowie durch Wucherung des Periost-Perichondriums.

Vereinzelt sind congenitale Exostosen beobachtet worden, im allgemeinen sind sie eine Krankheit der Wachstumsperiode. Sie werden aber in der Regel erst im 3. bis 4. Lebensalter bemerkt, seltener von den befallenen kindlichen Individuen selbst, da das Wachstum meist völlig schmerzlos und ohne jede Störung des Allgemeinbefindens vor sich geht, es sei denn, daß eine Exostose einen Nerv komprimiert. Die Zeit des stärksten Wachstums der Exostosen fällt mit der besonders starken Wachtumsperiode des kindlichen Körpers in der Pubertätszeit zusammen und schließt mit dem Wachstum des Körpers nach Ende der Pubertät ab. Von Hartmann sind sogar zwei Fälle beschrieben worden, wo nach der Pubertätszeit die Exostosen nicht nur stationär blieben, sondern gar sich zurückbildeten. Auch Pels-Leusden, der sich viel mit dem Krankheitsbild der Exostosen auseinandergesetzt hat, hält eine Rückbildung der Exostosen nach der Pupertät für möglich.

Die Tatsache allein, daß eine Exostose sich zurückbilden und verschwinden kann, ganz gleich, ob sie zu den größten Seltenheiten gehört, spricht schon in bedeutendem Maße für die Gutartigkeit der Exostosen, ganz davon abgesehen, daß man auch nie irgendwelche Metastasen hat feststellen können. Ich möchte diese Tatsache hier nur kurz erwähnen, umso mehr, als man bei den den Exostosen nahe verwandten Enchondromen Metastasierung und selbst, wenn auch selten, äußerste Malignität beobachtet hat.

Die cartilaginären Exostosen treten in der Regel multipel auf und lassen mitunter eine gewisse Symmetrie erkennen. Ihre Größe und Form ist verschieden. Ihren Ausgang nehmen sie in der Regel von den Epiphysenknorpeln, bevorzugen meist die langen und kurzen Röhrenknochen, kommen ferner an der Clavicula, den Rippen, der Scapula, an den Wirbel-, Fuß- und Handwurzelknochen und am Becken vor. Die cartilaginären, stacheligen Exostosen treten in der Gegend der Beckengelenke auf. Dadurch entsteht das von Kilian beschriebene „Stachelbecken", dessen Feststellung z. B. bei graviden Frauen von Wichtigkeit ist, da man für eine solche Schwangere die Sectio caesaria in Erwähnung ziehen muß. Allgemein gesagt, können die cartilaginären Exostosen überall da auftreten, wo im Knochensystem ursprünglich Korpel vorhanden war. Am seltensten werden sie am Schädel gefunden. Rein zahlenmäßig scheinen sie im Vergleich zu anderen Tumoren unbeschränkt vorzukommen; so wies Chiari an dem Skelett einer neunzehnjährigen Person ca. 1000 cartilaginäre Exostosen nach.

Über die Aetiologie des uns hier beschäftigenden Krankheitsbildes gehen in der Literatur die Meinungen sehr auseinander. Ich möchte mich hier mit der aetiologischen Frage auseinandersetzen, zumal deren Beantwortung von ausschlaggebender Bedeutung für die Vererbbarkeit der Exostosen überhaupt ist.

Ehrhardt glaubt, daß durch eine mechanische Ursache etwa ein Trauma, die Knorpelzellensäulen des Epihpysen-

knorpels umgeworfen werden und die Knorpelzellen, die vorher in der Längsachse das Wachstum zwischen Epiphyse und Diaphyse vermittelten, an der Oberfläche des Knochens seitlich hervorquellen und hervorwachsen. Die Ansicht Ehrhardt's mag vereinzelt für solitäre Exostosen richtig sein; denn der Knochen reagiert ja leicht mit Wucherungen auf einen starken Reiz nach Traumen oder Entzündungen. Für die multiplen Exostosen jedenfalls kommen die Ausführungen Ehrhardt's nicht in Betracht, und ich glaube auch nicht, daß er seine Worte für die multiplen cartilaginären Exostosen gelten lassen will, obschon er ausdrücklich keine Stellung dazu nimmt.

Als aetiologisches Moment führt v. Recklinghausen Zirkulationsstörungen an. In der Zeit, in welcher der embryonale Knorpel ersetzt werde, fände eine Zirkulationsstörung statt, durch welche die mangelhafte Knochenbildung verschuldet würde.

Eberth beobachtete folgenden Fall, den ich hier citieren möchte, weil Virchow ihm einen „sehr großen Wert" in aetiologischer Beziehung beimaß. Ein zehnjähriger Knabe erkrankte infolge eines Sturzes ins Wasser an einem fieberhaften Gelenk- und Muskelrheumatismus. An dem Jungen fanden sich nachher Knochenauftreibungen. Nach Heilung und Entlassung des Patienten aus der Behandlung wurde er einige Zeit später mit der gleichen fieberhaften Erkrankung eingeliefert und nun fand man mehr als 20 Exostosen der verschiedenen Knochen. Nach neuen Rückfällen wurden schließlich 65 Exostosen gezählt. Virchow meint, man könne kaum Bedenken tragen, die Krankheit zum Rheumatismus nodosus zu rechnen, wenn letztere nicht fast ausschließlich dem höheren Alter eigentümlich sei. Der spontane Auftritt dieser multiplen Exostosen im Anschluß an akute fieberhafte rheumatische Schübe ist immerhin schwierig zu erklären, vielleicht so, daß sämtliche Exostosen bereits vorhanden waren und das Fieber als begünstigendes Moment für das Wachstum der

Exostosen in Betracht kam. Die genaue Ursache für das plötzliche Hervortreten der Exostosen in dem Fall von Ebert wird man nicht ermitteln können, nur hervorheben möchte ich, daß ca. 99% aller Exostosen ohne akuten Gelenkrheumatismus und sonstige akute Entzündungen in Erscheinung treten und daß ein Gelenkrheumatismus nur für eine kleine Zahl von Exostosenbildung verantwortlich gemacht werden könnte, wenn man ihn in der Tat als auslösende Ursache gelten lassen wollte, was aber bei dem prägnanten, in sich abgeschlossenen Krankheitsbild der multiplen cartilaginären Exostosen nicht anzunehmen ist.

Weber hält auch die Syphilis in den Fällen weitverbreiteter Exostosenbildung für deren Ursache. Abgesehen davon, daß hier der statistische Nachweis versagt, weist Virchow darauf hin, daß selbst hereditäre Knochensyphilis keine Exostosen, sondern flache Hyperostosen und Periostosen bildet und letztere nicht ihren für Exostosen charakteristischen Sitz an den Epiphysen der Röhrenknochen haben, sondern an den Diaphysen und den Schädelknochen.

Ferner kommt auch die Tuberkulose, die besonders von französischen Autoren als Ursache angegeben wird, nicht in Frage. Weber hat in seiner Statistik von 252 Fällen, bei denen die angebliche Ursache näher bezeichnet worden war, nur viermal Tbc. festgestellt und dabei, wie er selbt zugibt, nicht einmal mit Gewißheit.

Die Anschauung, daß die Rachitis in ursächlichlichem Zusammenhang mit den Exostosen stehe, hat besonders Vix vertreten. Er begründet seinen Standpunkt folgendermaßen: Da, wo starke Muskelansätze an den weichen rachitischen Knochen inserieren, bilden sich Exostosen, indem letztere durch die Muskelansätze gewissermaßen aus dem Knochen hervorgezogen werden. Weiter nahmen Volkmann, Reich, Tillmann die Rachitis als Ursache der multiplen cartilaginären Exostosen an. Gegen diese Ansicht trat Pels-Leusden auf. Er widerlegte zunächst die Ansicht Vix's mit der

Begründung, daß er nirgendwo an den Spitzen der Exostosen Muskelansätze habe feststellen können. Pels-Leusden weist ferner darauf hin, daß die Exostosen gerade an den Stellen, an denen die Rachitis schwere Knochenveränderungen hervorruft, fehlen. Bei dem häufigen Vorkommen der Rachitis und der relativen Seltenheit der multiplen cartilaginären Exostosen ist es nicht wunderlich, wenn mitunter ein Zusammentreffen beider Erkrankungen beobachtet wird. Aus dieser Tatsache allein die eine oder andere Krankheit als aetiologisch für diese oder jene anzusehen, hält wohl einer ernsten Kritik nicht stand. Immerhin braucht man, da man Rachitis und Exostosen ziemlich häufig kombiniert antrifft, diesen Zusammenhang nicht ganz aus dem Auge zu lassen. Man könnte sich denken, daß Rachitiker die Veränderungen im ganzen Knochensystem aufweisen, zur Exostosenbildung disponieren.

Ritter stellte in einer von Exostosen befallenen Familie bei dem einzigen exostosenfreien Mitglied eine Basedowstruma fest, während bei den Exostotikern die Schilddrüse überhaupt nicht zu palpieren war. Daraus, daß die Schilddrüse als endokrine Drüse in engem Zusammenhang mit dem Wachstum des Organismus steht, schloß er von dem „Hypothyreodismus“ auf die Entstehung der Exostosen. Aus diesem einen von Ritter mitgeteilten Fall Hypothyreodismus als Ursache abzuleiten oder wenigstens mit als Ursache für die Exostosenbildung heranzuziehen, trifft bei dem in sich abgerundeten Krankheitsbild ganz sicherlich nicht zu.

Um der Beantwortung der Frage der Vererblichkeit der multiplen cartilaginären Exostoseu und dessen Modus und weiter meiner Stellungnahme zu den eben aufgeführten aetiologischen Theorien nicht vorgreifen zu wollen, möchte ich nun einige Fälle aus Exostotikerfamilien, teils aus jüngster Zeit aus der hiesigen chirurgischen Klinik, teils aus der Literatur anführen, um schließlich zu den die neueste Literatur beschäftigenden Fragen bezüglich dieses Krankheitsbildes Stellung zu nehmen.

Am 6. 8. 1931 kam Albert N. aus R., 36 Jahre alt, Büroangestellter, wegen multipler cartilaginärer Exostosen in die hiesige chirurgische Klinik. Anamnese: Mit 3 Jahren Rippenfellentzündung, in letzten Jahren wiederholt Halsentzündung. Inf. ven. neg. Starker Raucher und Biertrinker. Seit der frühen Kindheit Vorsprünge an den Knochen in der Nähe der Gelenke: Knöchel, Knie, Schulter, Finger. Arme, besonders der linke, verbogen. Zwischen 15 und 20 Jahren Rückbildung von einzelnen Auswüchsen. Mit 16 Jahren Entfernung von Geschwülsten: an d. r. S. oberhalb des Beckenkamms, am lk. Unterschenkel, am rechten Unterschenkel, am linken Oberarm.

Status: Allgemeinstatus o. B. Zustand nach teilweiser Resektion der 2. Rippe. Am rechten Schulterblatt ein Vorsprung am medialen Teil der Christa. Am lk. Oberarm etwa handbreit unterhalb des Kopfes ein breiter Knochenvorsprung an der Innenseite. Unterarme leicht ulnarwärts verbogen. Länge von Olecranon-Ulnarspitze 21 cm links, rechts 24,5 cm. Kleiner Knochenvorsprung des distalen Ulnaendes. An der Innenseite des rechten Oberschenkels faustgroßer, mit dem Knochen festverbundener Tumor. Beiderseits am unteren Femur, oberhalb der Condylen, kleine Knochenvorsprünge; der Knochen ist im ganzen verdickt. Röntgenologisch ein übermännerfaustgroßer Tumor, gestielt am Trochanter min.

Alfred N., Sohn des vorigen, 8 J. Anamnese: Außer Scharlach nichts. Status: Allgemeinbefund o. B. Exostosen an bd. Schulterblättern, am unteren Ende des rechten Unterarms, am rechten Oberarm, am rechten und linken Oberschenkel dicht oberhalb des Kniegelenks, an Tibia und Fibula unterhalb des Kniegelenks, an rechter Tibia oberhalb der Fußwurzel. Nach Angaben seines Vaters, der sich sehr interessiert zeigt, hatte die Mutter des Vaters Knoten in der Nähe der Gelenke. Der Vater soll seit der Kindheit Knochenauswüchse in der Nähe der Gelenke an den Beinen haben. Die Mutter lebt, 70 J., gesund; als Mädchen Skrophulose. Ein Bruder litt an dem gleichen Leiden. Ihm mußte deshalb ein Bein im

Oberschenkel amputiert werden. Die 4 Söhne dieses Onkels des Vaters hätten ebenfalls multiple Exostosen, am Rücken, Schultern und Knöcheln. Bei einigen wurden am Rücken Operationen vorgenommen. Bei einem anderen Onkel des Vaters fänden sich ebenfalls Exostosen.

Aus der 2. Ehe des Vaters stammen 8 Kinder. Davon hätten der Patient und 2 Brüder Exostosen. Aus der ersten Ehe stammen 3 Kinder. Diese beiden Stiefbrüder und eine Stiefschwester hätten multiple Exostosen. Bei allen säßen die Knochenauswüchse in der Nähe der Gelenke. Ein Sohn der Stiefschwester und eine Tochter eines Stiefbruders litten auch an Exostosen. Der Patient hat 2 Söhne. Von diesen habe der eine Exostosen an den Knien, Schultern, Hüften, Brust. Das andere Kind, 2 Jahre, angeblich gesund. Die Frau des Patienten, 36 J., gesund.

Um zu dem ganzen Fragenkomplex der Vererbbarkeit der multiplen cartilaginären Exostosen Stellung nehmen zu können, lasse ich noch 26 aus der Literatur gesammelte Stammbäume folgen, um schießlich aus einem etwas größeren Material bestimmte Schlußfolgerungen ziehen zu können.

1. Fall v. Reinicke: Großvater Exostotiker, desgl. sein ältester Sohn, die anderen 4 Söhne und 2 Töchter gesund. Von 7 Kindern des ältesten Sohnes 2 Knaben und 2 Mädchen befallen. Die Nachkommenschaft der Geschwister des ältesten Sohnes ist frei.

2. Fall v. Reulos: In der ersten Generation eine Frau und ihr Bruder krank, die Tochter der Frau und sämtliche 3 Kinder (männlich) des Bruders krank. 4 Kinder der Tochter, 3 Knaben und 1 Mädchen, sind Exostotiker. 2 Töchter des ersten männlichen Nachkommen, ebenso ein Sohn des zweiten und 4 Kinder (Geschlecht hier nicht angegeben) des Mädchens.

3. Fall v. Fischer: Vater und 3 Brüder Exostotiker. 3 Söhne des Vaters krank, ein Sohn und eine Tochter gesund. Ein kranker Sohn hat einen männlichen kranken Nachkommen.

Die angeblich gesunde Tochter hat 3 kranke Söhne und vier gesunde Töchter; eine der gesunden Töchter hat wieder einen kranken Sohn.

4. Fall v. Marle: 17-jähriger Junge Exostotiker, ebenfalls sein Großvater, Vater und dessen 3 Brüder. Aus der 1. Ehe seines Vaters stammen noch 4 Knaben und 4 Mädchen, letztere Exostotiker.

5. Fall v. Richter: Mutter, ihre Brüder und ihre 2 Söhne Exostotiker. Ihre Schwester gesund. Ferner Urgroßmutter und Großvater Exostotiker.

6. Fall v. Maynard: Von 3 Brüdern und 3 Schwestern ein Bruder Exostotiker. Eine der Schwestern hat 8 Knaben und 3 Mädchen, davon 2 Knaben und 2 Mädchen krank. Aus der Ehe des 1. Sohnes ein kranker Junge, aus der des 2., 2 kranke Mädchen und ein kranker Knabe. Eine dieser Töchter hat 4 kranke Töchter und einen kranken Jungen, die andere 2 gesunde Kinder. Eine von den 4 kranken Töchtern hat eine gesunde Tochter und einen gesunden Sohn.

7. Fall v. Weber: Großvater, Vater dessen 2 Söhne und eine Tochter Exostoiker, eine Tochter gesund.

8. Fall v. Lippert: Urgroßmutter und deren Schwester Exostotiker, obenso deren Tochter, die Großmutter der jüngsten Familienmitglieder. Aus der Ehe der Letzteren 4 Knaben und 3 Mädchen, davon ein Knabe und 2 Mädchen krank. Eine der kranken Töchter hat 3 Knaben und ein krankes Mädchen; einer ihrer Brüder ist Exostotiker.

9. Fall v. Rohberg: 4 Geschwister, 2 Brüder und 2 Schwestern Exostotiker. Aus der Ehe einer der Schwestern ein gesunder Junge und ein krankes Mädchen. Von einem der 2 kranken Brüder stammen 2 kranke Töchter.

10. Fall v. Moser: Urgroßmutter Exostotikerin, desgleichen ihre Tochter. Diese hat 2 kranke und eine gesunde Tochter. Letztere hat ein krankes Kind, eine der kranken Töchter 2 kranke Kinder, die andere ein krankes und ein gesundes Kind.

11. Fall v. Nancke: Großvater, Vater und dessen drei Söhne Exostotiker.

12. Fall v. E. Müller: Von 10 Geschwister sind 3 Knaben und 2 Mädchen Exostotiker. Eltern gesund; 2 Brüder der Mutter krank.

13. Fall v. Keller: Großvater Exostotiker. Von seinen 2 Töchtern und 4 Knaben 2 Knaben krank. Ein kranker Sohn hat 2 gesunde Töchter, einen kranken Sohn.

14. Fall v. Varé-Lallement: Großvater und dessen Bruder Exostotiker. Von 5 Söhnen und 5 Töchtern 3 Söhne krank. Ein kranker Sohn hat einen gesunden Knaben und ein krankes Mädchen.

15. Fall v. Bessel-Hagen: Ein kranker Vater hat eine kranke Tochter und 3 gesunde Söhne.

16. Fall v. Haberer: Großvater und seine 3 Söhne krank. Ältester Sohn hat einen kranken Knaben und 2 kranke Töchter.

17. Fall v. Kirchhoff: Von 4 Geschwistern 3 Schwestern nnd einem Bruder sind der Bruder und eine Schwester krank. 2 Kinder einer der gesunden Schwestern gesund. Der Sohn des kranken Bruders Exostotiker, die Kinder der kranken Schwester, 1 Sohn und 3 Töchter krank; von den Kindern der anderen gesunden Schwester ist eine Tochter gesund, eine krank. In der 3. Generation sind von 3 Kindern der Frau X 2 gesund, 1 Mädchen krank. Beide der kranken Frauen Y u. Z. sind befallen. Von den 3 Kindern des P. ist eine Tochter krank, 2 Söhne und deren Nachkommenschaft gesund.

18. Fall v. Henninger: 2 Söhne aus 1. Ehe und 1 Tochter aus 2. Ehe der Frau G. sind, wie sie selbst, krank, während eine Tochter aus 1. Ehe und 1 Sohn und eine Tochter aus 2. Ehe gesund sind. Die gesunde Tochter aus 1. Ehe hat einen gesunden Sohn, ein kranker Sohn aus 1. Ehe hat 2 kranke Töchter und einen kranken Knaben. Die Nachkommenschaft des gesunden Sohnes aus 2. Ehe ist gesund.

19. Fall v. Wagner: Großvater krank, seine 4 Brüder gesund, ein Kind eines gesunden Bruders krank. Von den 15 Kindern des Großvaters, 7 Knaben und 8 Mädchen, 3 Knaben und 4 Mädchen krank, ebenso der Sohn einer kranken Tochter.

20. Fall v. Fischer: Großvater und dessen Sohn krank. 4 Kinder des Letzteren: 2 Söhne krank, 2 Töchter gesund.

21. Fall v. Fischer: Vater und Sohn krank. Von 5 Kindern des Sohnes 4 kranke Knaben, eine gesunde Tochter.

22. Fall v. Stolzenberg: Großvater und Vater krank. Letzterer hat 7 Kinder, eine gesunde Tochter, 2 kranke Söhne und 4 kranke Töchter.

23. Fall v. Edberg: Vater und dessen Bruder krank. Von 5 Kindern 3 kranke Knaben und 2 gesunde Mädchen.

24. Fall v. Nancke: Großvater und dessen 3 Söhne krank.

25. Fall v. Roberg: Eltern angeblich gesund. 2 Töchter und 2 Söhne krank. 3 Kinder einer kranken Tochter gesund, die Tochter der anderen krank, ebenso 2 Töchter eines der kranken Brüder.

26. Fall v. Jürgens: Patient krank, seine Eltern, 4 Brüder und 3 Schwestern gesund. Sein Sohn krank.

Überblickt man die soeben aufgeführten Fälle und die von mir angegebene Erbtafel N, so ist die Vererbbarkeit des Leidens unschwer zu erkennen. In jeder Generation tritt die Krankheit wieder auf; nur in den von Fischer, Richter und Jürgens mitgeteilten Fällen finden wir eine Ausnahme, wo im 3. Fall eine angeblich gesunde Frau wieder einen kranken Sohn hat, wo im Fall Richter von einer Krankheit der Großmutter in 2 Generationen, die das Leiden wiederum auf ihre Kinder vererbt, nichts bekannt ist und im 26. Fall von Jürgens die Eltern kranker Kinder angeblich gesund gewesen sein sollen. Hiermit berühre ich eine Frage, über die gerade in der neuesten Zeit von einzelnen Autoren

viel diskutiert worden ist. In den von mir angeführten Familientafeln stelle ich 3 Fälle fest, wo einzelne Familienmitglieder übersprungen werden, die selbst angeblich gesund, aber von kranken Vorfahren stammen und das Leiden auf ihre Nachkommen vererben. Da in jeder Generation die Krankheit wieder auftritt, käme die dominante Vererbung in Frage. Wie aber vertragen sich die eben erwähnten Fälle, wo Familienmitglieder übersprungen werden, mit der Dominanz der Vererbung? Um für diese Fälle eine Erklärung zu finden, unterscheidet man zwischen regelmäßiger und unregelmäßiger Vererbung; besonders W. Siemens spricht sich für die Ansicht aus, daß letzterer Vererbungsmodus für die multiplen cartilaginären Exostosen in Betracht käme. Das Krankheitsbild kann aber nicht einmal dominant, dann wieder Generationen hindurch recessiv sein. Tritt einmal das recessive Merkmal in Erscheinung, dann sind auch sämtliche Nachkommen eines gesunden Mitgliedes gesund. Man könnte sich diese 3 Fälle, in denen wir ein Überspringen der Familienmitglieder finden, so erklären, daß die Angaben unzulänglich sind oder vielleicht das Leiden bei den Befallenen klinisch nicht in Erscheinung trat. Letztere Annahme kommt sicherlich für eine große Zahl fraglicher Fälle in Betracht, die zu einer Zeit zur Untersuchung kamen, als man das Röntgenverfahren noch nicht kannte.

In den von mir mitgeteilten Stammbäumen der Familie N., dem weitverzweigtesten der von mir angegebenen Erbtafeln, vererben sich die multiplen Exostosen genau in der Weise, wie es der Definition: dominant entspricht. Für eine einfache dominante Vererbung der multiplen Exostosen sprechen sich auch Kirchhoff, Bauer, Langenskiöld aus.

Die mit multiplen Exostosen Behafteten sind im allgemeinen heterocygot, sie enthalten eine krankhafte Anlage K und eine gesunde G. Das Verhältnis der Eltern, vorausgesetzt, daß ein Elternteil stets gesund ist, ist also KG : GG; in der ersten Generation muß nach dem Mendel'schen Gesetz sich

folgende Formel ergeben: KG : KG — GG : GG. Es ist demnach das Verhältnis krank: gesund — 2 : 2 — 1 : 1. Um die Richtigkeit des dominanten Erbganges für die multiplen cartilaginären Exostosen zu beweisen, muß das Proportionsverhältnis krank : gesund — 1 : 1 in unseren Stammbäumen nachgewiesen werden. Das genaue theoretische Verhältnis wird man wohl kaum erwarten können. Kirchhoff führt unter anderem aus, daß, hätte eine Exostosenträgerin 3 kranke Kinder, das theoretische Verhältnis gewahrt wäre, wenn die Familie noch 3 weitere und zwar gesunde Kinder bekommen hätte. Es ist also nichts Ungesetzmäßiges, wenn wir in einer Generation von 7 Kindern nur eines erkrankt oder umgekehrt 6 Kinder krank und eines gesund vorfinden. Man wird am ehesten sich mit seinen gefundenen Zahlen den theoretisch geforderten nähern, je größer das zur Verfügung stehende Stammbaummaterial und je sorgfältiger dieses bearbeitet ist. Letzteres ist in dem älteren mitgeteilten Material nicht immer der Fall, eben weil man den gesunden Familienmitgliedern nicht die Bedeutung zumaß, die ihnen für die dominante Vererbung zukommt und die Gesunden vielfach bei der Aufstellung von Erbtafeln vernachlässigte. Das Proportionsverhältnis von krank zu gesund ist für die Gesamtheit unserer Fälle folgendes:

			krank : gesund
ad 1. Reinicke (1891):	1)		1 : 6
	2)		4 : 3
ad 2. Reulos (1885):	1)		2 : 0
	2)	a.	1 : 0
		b.	3 : 0
	3)		4 : 0
	4)	a.	2 : 0
		b.	1 : 0
		c.	4 : 0
ad. 3. Fischer (1880):	1)		3 : 2
	2)	a.	1 : 0
		b.	3 : 4

			krank : gesund
ad. 4. Marle (1868):	1)		4 : 4
ad. 5. Richter (1908):	1)		2 : 1
	2)		2 : 0
ad. 6. Maynard (1921):	1)		1 : 5
	2)		4 : 7
	3)	a.	1 : 0
		b.	3 : 0
	4)	a.	5 : 0
		b.	0 : 2
	5)		1 : 1
ad. 7. Weber (1908):	1)		3 : 1
ad. 8. Lippert (1903):	1)		3 : 6
	2)		2 : 2
ad. 9. Roberg (1886):	1)		4 : 1
	2)	a.	1 : 1
		b.	2 : 0
ad. 10. Moser (1932):	1)		2 : 1
	2)	a.	1 : 1
		b.	2 : 0
		c.	1 : 0
ad. 11. Nancke (1913):	1)		3 : 0
ad. 12. Müller (1923):	1)		5 : 5
ad. 13. Keller (1902):	1)		2 : 4
	2)		1 : 2
ad. 14. Ave-L. (1900):	1)		3 : 7
	2)		1 : 1
ad. 15. Bessel-H. (1891):	1)		1 : 3
ad. 16. Haberer (1901):	1)		3 : 0
ad. 17. Kirchhoff (1931):	1)		2 : 2
	2)	a.	1 : 0
		b.	4 : 0
		c.	1 : 1
	3)	a.	1 : 2

			krank : gesund
		b.	2 : 0
		c.	2 : 0
		d.	1 : 2
ad. 18. Henninger (1933):	1)		3 : 3
	2)		3 : 0
ad. 19. Wagner (1933):	1)		7 : 8
	2)		1 : 0
ad. 20. Fischer (1880):	1)		2 : 2
ad. 21. Fischer (1880):	1)		4 : 1
ad. 22. Stolzenberg (1873):	1)		6 : 1
ad. 23. Edberg (1886):	1)		3 : 2
ad. 24. Nancke (1931):	1)		3 : 0
ad. 25. Roberg (1886):	1)		4 : 0
	2)	a.	0 : 3
		b.	1 : 0
		c.	2 : 0
ad. 26. Jürgens (1920):	1)		1 : 7
ad. 27. Eigener Fall (31/32)	1)		2 : 1
	2)	a.	4 : 0
		b.	3 : 0
		c.	3 : 5
	3)	a.	1 : 1
		b.	0 : 1
		c.	1 : 2
		d.	1 : 2
		e.	0 : 1
			161 : 117

Das Gesamtverhältnis von krank zu gesund in den von mir aufgeführten 27 Erbfällen beträgt also 161 : 117 — 1,38 : 1. Das theoretisch geforderte Verhältnis von 1 : 1 habe ich aus oben erwähnten Gründen nicht erwarten können und wird man auch in den seltenen Fällen wohl feststellen; Langen

skiöld konnte allerdings aus 16 Erbtafeln ein Proportionsverhältnis von 1 : 1 errechnen. Immerhin besteht zwischen den von mir gefundenen Zahlen 1,38 : 1 und den theoretisch verlangten kein so großer Unterschied, daß man sie für das geforderte Proportionsverhältnis nicht gelten lassen könnte. In meiner Erbtafel der Familie N. ist das Verhältnis von krank zu gesund 1,15 : 1. In diesem Falle, wo also auch sämtliche gesunden Familienmitglieder — oft im Gegensatz zu den älteren mitgeteilten Stammbäumen — Berücksichtigung finden, nähern sich diese Zahlen noch mehr dem geforderten theoretischen Verhältnis.

Nach dem zweiten Mendel'schen Gesetz der freien Kombination der Gene muß sich weiterhin, soll es sich um einfachen dominanten Erbgang handeln, auch männlich krank zu weiblich krank verhalten wie 1 : 1, da das Merkmal krank und das des Geschlechtes unabhängig voneinander mendeln. Liest man die einschlägige Literatur durch, so bei Bauer, Kaufmann, Reinicke, Richter u. a., so stellt man bei allen die Ansicht fest, daß das männliche Geschlecht in dem Befallensein der multiplen cartilaginären Exostosen gegenüber dem weiblichen bevorzugt wurde und zwar wird dies mitunter zahlenmäßig in dem Verhältnis von 2 : 1 ausgedrückt. Bauer und andere meinen, daß das stärkere Betroffensein des männlichen Geschlechts Ausdruck eines Überschusses an Knabengeburten in Exostotikerfamilien sei. Da das genaue Geschlechtsverhältnis nicht 1 : 1, sondern 1,6 : 1 ist, so ist an sich schon verständlich, wenn wir bei der Errechnung eines größeren Materials einen kleinen Überschuß an Knabengeburten haben.

Ich möchte nun für mein gesamtes Material das Zahlenverhältnis der betroffenen Geschlechter und das der Geschlechter ohne Berücksichtigung ob krank oder gesund folgen lassen.

		männl. krank — weibl. krank
ad. 1. Fall:	1)	1 : 0
	2)	2 : 2
ad. 2. Fall:	1)	1 : 1
	2) a.	1 : 0
	b.	3 : 0
	3)	3 : 1
	4) a.	0 : 2
	b.	1 : 0
	c.	Geschlecht hier nicht angegeben
ad. 3. Fall:	1)	3 : 0
	2) a.	1 : 0
	b.	3 : 0
ad. 4. Fall:	1)	0 : 4
ad. 5. Fall:	1)	1 : 1
	2)	2 : 0
ad. 6. Fall:	1)	1 : 0
	2)	2 : 2
	3) a.	1 : 0
	b.	1 : 2
	4) a.	1 : 4
	b.	Geschlecht nicht angegeben
	5)	1 : 0
ad. 7. Fall:	1)	2 : 1
ad. 8. Fall:	1)	1 : 2
	2)	1 : 1
ad. 9. Fall:	1)	2 : 2
	2) a.	0 : 1
	b.	0 : 2
ad. 10. Fall:	1)	0 : 2
	2) a.	1 : 0
	b.	1 : 1
	c.	0 : 1
ad. 11. Fall:	1)	3 : 0

			männl. krank — weibl. krank
ad. 12. Fall:	1)		3 : 2
ad. 13. Fall:	1)		2 : 0
	2)		1 : 0
ad. 14. Fall:	1)		3 : 0
	2)		0 : 1
ad. 15. Fall:	1)		0 : 1
ad. 16. Fall:	1)		1 : 2
ad. 17. Fall:	1)		1 : 1
	2)	a.	1 : 0
		b.	1 : 3
		c.	0 : 1
	3)	a.	0 : 1
		b.	1 : 1
		c.	1 : 1
		d.	0 : 1
ad. 18. Fall:	1)		2 : 1
	2)		1 : 2
ad. 19. Fall:	1)		3 : 4
	2)		1 : 0
ad. 20. Fall:	1)		2 : 0
ad. 21. Fall:	1)		4 : 0
ad. 22. Fall:	1)		2 : 4
ad. 23. Fall:	1)		3 : 0
ad. 24. Fall:	1)		3 : 0
ad. 25. Fall:	1)		2 : 2
	2)	a.	Geschlecht fehlt hier
		b.	1 : 0
		c.	0 : 2
ad. 26. Fall:	1)		1 : 0
Eigener Fall:	1)		2 : 0
	2)	a.	4 : 0
		b.	3 : 0
		c.	2 : 1

		männl. krank — weibl. krank
3)	a.	1 : 0
	b.	0 : 0
	c.	0 : 1
	d.	1 : 0
	e.	0 : 0
		93 : 64

Das Gesamtverhältnis von männlich zu weiblich ohne Rücksicht ob krank oder gesund ist folgendes:

			männl. — weibl.
ad. 1. Fall:	1)		5 : 2
	2)		2 : 5
ad. 2. Fall:	1)		1 : 1
	2)	a.	0 : 1
		b.	3 : 1
	3)		3 : 1
	4)	a.	0 : 2
		b.	1 : 0
		c.	Geschlecht fehlt hier
ad. 3. Fall:	1)		4 : 1
	2)	a.	1 : 0
		b.	3 : 4
ad. 4. Fall:	1)		4 : 4
ad. 5. Fall:	1)		1 : 2
	2)		2 : 0
ad. 6. Fall:	1)		3 : 3
	2)		8 : 3
	3)	a.	1 : 0
		b.	1 : 2
	4)	a.	1 : 4
		b.	Geschlecht fehlt hier
	5)		1 : 1

			männl. — weibl.
ad. 7. Fall:	1)		2 : 2
ad. 8. Fall:	1)		4 : 5
	2)		3 : 1
ad. 9. Fall:	1)		3 : 2
	2)	a.	1 : 1
		b.	0 : 2
ad. 10. Fall:	1)		0 : 3
	2)	a.	1 : 1
		b.	1 : 1
		c.	0 : 1
ad. 11. Fall:	1)		3 : 0
ad. 12. Fall:	1)		4 : 6
ad. 13. Fall:	1)		4 : 2
	2)		1 : 2
ad. 14. Fall:	1)		5 : 5
	2)		1 : 1
ad. 15. Fall:	1)		3 : 1
ad. 16. Fall:	1)		1 : 2
ad. 17. Fall:	1)		1 : 3
	2)	a.	1 : 0
		b.	1 : 3
		c.	0 : 2
	3)	a.	2 : 1
		b.	1 : 1
		c.	1 : 1
		d.	1 : 2
ad. 18. Fall:	1)		3 : 3
	2)		1 : 2
ad. 19. Fall:	1)		7 : 8
	2)		1 : 0
ad. 20. Fall:	1)		2 : 2
ad. 21. Fall:	1)		4 : 1
ad. 22. Fall:	1)		2 : 5

			männl. — weibl.
ad. 23. Fall:	1)		3 : 2
ad. 24. Fall:	1)		3 : 0
ad. 25. Fall:	1)		2 : 2
	2)	a.	Geschlecht fehlt hier
		b.	0 : 1
		c.	0 : 2
ad. 26. Fall:	1)		5 : 3
Eigener Fall:	1)		3 : 0
	2)	a.	4 : 0
		b.	2 : 1
		c.	5 : 3
	3)	a.	2 : 0
		b.	1 : 0
		c.	1 : 2
		d.	2 : 1
		e.	1 : 0
			144 : 125

Aus der letzten Tabelle ist zu ersehen, daß das Zahlenverhältnis männlich zu weiblich ohne Berücksichtigung der Krankheit 144 : 125 beträgt.

Dieses Zahlenergebnis von 1,152 : 1 läßt sich mit der Ansicht Bauers nicht in Einklang bringen, nämlich daß man in Exostotikerfamilien einen doppelt so großen Überschuß an Knabengeburten habe. Die tatsächliche Auszählung der männlichen und weiblichen Befallenen ergibt in unserem Material das Verhältnis von 93 : 64. In unseren Zahlen 93 : 64 — 1,453 : 1 haben wir ein häufigeres Betroffensein des männlichen Geschlechtes, das einmal seinen Grund in dem mangelhaften anamnestischen Befund einzelner unserer Stammbäume (s. Fall 2. 4 c, Fall 6. 4 b, Fall 25. 2 a) haben könnte. Letztere Angabe könnte eine leichte Verschiebung unseres Zahlenverhältnisses bedingen. Aber der Hauptgrund liegt wohl darin,

daß, wie ich bereits gesagt, das genaue Geschlechtsverhältnis nicht 1 : 1 sondern 1,6 : 1 ist. Man kann also in dem Betroffensein der multiplen cartilaginären Exostosen von einer Bevorzugung des männlichen Geschlechtes in dem Sinne, wie Bauer und andere Autoren es meinen, nicht reden. Unter Berücksichtigung des tatsächlichen Geschlechtsverhältnisses ist das männliche Geschlecht nicht mehr bevorzugt, als es dem eben erwähnten entspricht. Bei einem größeren Material werden wir daher stets ein leichtes Überwiegen der Knabengeburten finden, und ich glaube, daß es berechtigt ist, dem Proportionsverhältnis des Mendel'schen Gesetzes das genaue Geschlechtsverhältnis zu Grunde legen zu dürfen. Die Mendel'sche Forderung, daß sich männlich krank : weiblich krank — 1 : 1 verhält, trifft nur in der Voraussetzung zu, daß männliche und weibliche Mitglieder in der gleichen Anzahl vorhanden sind. Aber die Verschiebung des tatsächlichen Geschlechtsverhältnisses von 1,61 : 1 muß in die Rechnung mit einbezogen und, wie gesagt, dem Proportionsverhältnis zugrunde gelegt werden. Es stimmen die von mir errechneten Zahlen mit den theoretisch geforderten ungefähr überein, daß sich somit männlich krank zu weiblich krank wie 1 : 1 und krank zu gesund wie 1 : 1 verhalten.

Durch den Nachweis der Vererbbarkeit der multiplen Exostosen wird nun ein Teil der zu Anfang dieser Arbeit besprochenen Theorien über die Aetiologie unseres Krankheitsbildes widerlegt. Mechanische und infektiöse Ursachen, Zirkulationsstörungen, Tuberkulose, Rachitis und alle anderen aufgeführten ätiologischen Faktoren lassen sich nicht mit der Tatsache der Mendelproportion in Einklang bringen. Bei der Vererbbarkeit der multiplen cartilaginären Exostosen handelt es sich also um einen einfachen dominanten Erbgang. Jede Generation wird betroffen; das männliche Geschlecht unter Berücksichtigung des tatsächlichen Geschlechtsverhältnisses in gleicher Weise wie das weibliche.

Schrifttum.

1. Varé-Lallement: Über m. Cart. Exostosen.
   Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1899/00 Bd. 3.
2. Bessel-Hagen: Arch. f. klin. Chirg. 1891 Bd. 41.
3. Chiari: Lehre v. d. m. Exostosen.
   Prag. med. Wo. 1892 Nr. 33.
4. Ebert: Ref. in Virch. krankh. Geschwülste.
5. Ehrhardt: Dt. Zeitschr. f. Chirg. Bd. 26.
6. Edberg: Beziehungen z. Exostosen. Schilddrüse.
   Nord. med. Arch. Bd. 47 Nr. 29.
7. Fischer: Über hereditäre m. Exostosen.
   Dt. Zeitschr. f. Chirg. Bd. 12, 1880.
8. Haberer: Ein Fall von m. c. Exostosen.
   Arch. f. klin. Chirg. Bd. 89, 1909.
9. Henninger: Dt. Zeitschr. f. Chirg. Bd. 232, 1931.
10. Hartmann: Arch. f. klin. Chirg. Bd. 35.
11. Jürgens: Heredität d. m. c. Exostosen.
    Arch. f. Psychiatrie. Bd. 61, 1921.
12. Kaufmann: Lehrb. f. spez. path. Anatomie.
13. Kirchhoff: Beitr. zum Erbg. d. m. Exostosen.
    Röntgenpr. Heft 11, 1932.
14. Keller: Hered. m. Exostosen. Diss. Halle, 1902.
15. Lippert: Über Wachstumsstörung bei m. Exostosen.
    Arch. f. klin. Med. Bd. 23, 1903.
16. Marle: Fälle von m. Exostosen. Diss. Berlin 1868.
17. Maynard: Hereditary m. Exostosen.
    Journ. of the americ. sociac. Bd. 76, 1921.
18. Moser: Beitrag z. Erbg. d. m. c. Exostosen.
    Röntgenpr. 1932, Heft 18.
19. E. Müller: Über Heredität m. Exostosen.
    Diss. Leipzig, 1913.
20. Nancke: Über Heredität m. Exostosen.
    Diss. Berlin, 1913.
21. Pels-Leusden: Dt. Zeitschrift f. Chirg. Bd. 86, 1907.
22. Reich: Beitr. z. Lehre d. m. Exostosen.
    Dt. Zeitschr. f. Chirg. 1895.
23. Reinicke: Erbl. d. m. Exostosen.
    Bruns Beitr. Bd. 7.

24. v. Recklinghausen: Ein Fall v. m. Exostosen. Virch. Arch. Bd. 35, 1866.
25. Reulos: Le progrés médical. I. Aout. Paris 1885.
26. Richter: Kasuistik der hered. m. Exostosen. Diss. Gießen 1908.
27. Roberg: Mult. Exostosen. Diss. Bonn 1886.
28. Siemens: Vererbungspatholog. d. Menschen. 1923.
29. Stolzenberg: Kasuistik d. m. Exostosen. Diss. Greifswald 1896.
30. Tilmann: Über m. Exostosen. Münch. med. Wo. Nr. 3 1898.
31. Virchow: Krankh. Geschwülste. Bd. I u. II.
32. Vix: Beitr. z. Kenntn. d. m. Exostosen. Diss. Gießen, 1856.
33. Volkmann: Beitr. z. Chirg., Leipzig 1875.
34. Wagner: „Der Chirurg", Heft 13, 1933.
35. Weber, O.: Virchow's Arch. Bd. 35.

Lebenslauf.

Am 18. Oktober 1904 wurde ich, Josef Meyer, in Bochum i. Westf. als Sohn der Eheleute Heinrich Meyer und Therese geb. Goebel geboren. Nach Absolvierung des Gymnasiums zu Bochum besuchte ich die Universitäten Bonn und vorher Münster. Am 13. Dezember 1934 bestand ich in Bonn das ärztliche Staatsexamen. Nach dem praktischen Jahr erhielt ich am 24. Dezember 1935 die Approbation als Arzt. Seitdem bin ich als Vertragsarzt am Versorgungsamt in Stuttgart als med. Gutachter beschäftigt.